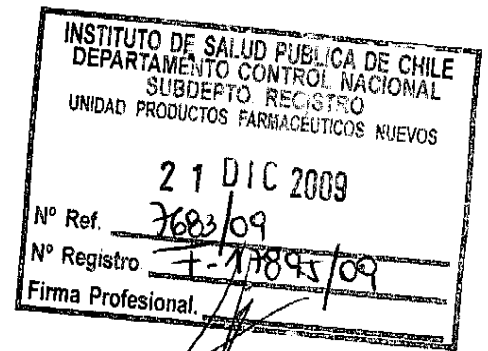




FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Documento de Producto: Medroxiprogesterona acetato
Documento de Producto N°: 758
Fecha: 16 Enero 2009
Sustituye: 10 Diciembre 2008.



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SAYANA[®]

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Suspensión para Inyección

Medroxiprogesterona Acetato suspensión inyectable está disponible como jeringa pre-llenada de 104 mg/ 0,65 mL.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Inyectable: Suspensión para inyección subcutánea.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1. Indicaciones Terapéuticas:

Anticoncepción

Medroxiprogesterona Acetato (MPA) suspensión inyectable subcutánea está indicada para:

- ~~Contracepción~~ **Prevención del embarazo**

Ginecología

Medroxiprogesterona Acetato (MPA) suspensión inyectable subcutánea está indicada para:

- Tratamiento de la endometriosis **con dolor asociado.**

Uso a largo plazo

Debido a que puede ocurrir pérdida de la densidad mineral ósea (DMO) en las mujeres pre-menopáusicas que usen MPA inyectable a largo-plazo (véase Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso – Advertencias y Precauciones Adicionales para Uso o Formulación Específicos, *Anticoncepción / Endometriosis - Formulaciones Inyectables*: Pérdida de la Densidad Mineral Ósea y Sección 5.1 – Propiedades farmacodinámicas, *Estudios Clínicos*, **Estudios de Densidad Mineral**

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL



Ósea), se debe considerar una evaluación riesgo/beneficio, que también tome en cuenta la disminución en la DMO que ocurre durante el embarazo y/o la lactancia.

Uso en Niños

MPA no está indicado antes de la menarquia. Hay datos disponibles en mujeres adolescentes (12-18 años) (véase la Sección 5.1 – **Propiedades farmacodinámicas, Estudios Clínicos, Cambios de DMO en Mujeres Adolescentes (12-18 años)**). Además de las preocupaciones relacionadas con la pérdida de la DMO, se espera que la seguridad y eficacia del MPA IM sean iguales para mujeres adolescentes postmenarquia y para mujeres adultas.

Sayana puede ser usada en adolescentes, sólo cuando previamente se hayan valorado otros métodos anticonceptivos con la paciente.

4.2 Posología y método de administración:

La suspensión inyectable se debe agitar bien antes de usar.

Anticoncepción Prevención del embarazo

MPA suspensión inyectable subcutánea, debe ser agitada vigorosamente inmediatamente antes de su uso, para garantizar que la dosis administrada representa una suspensión uniforme.

Subcutánea (SC)

La dosis recomendada es una jeringa prellanada de 104 mg. MPA inyección SC debe ser administrada por inyección subcutánea dentro del muslo anterior o abdomen, cada 12-14 semanas (3 meses). La dosis no necesita ser ajustada por peso corporal, (ver Sección 5.2 – **Propiedades farmacocinéticas**). La suspensión subcutánea (SC) no está formulada para inyección intramuscular)

Primera inyección

La inyección inicial SC debe ser administrada durante los primeros 5 días siguientes al inicio de un período menstrual normal; ~~dentro de los 5 días postnatales si no se va a amamantar o, si exclusivamente se amamanta, durante o~~ **las mujeres que estén amamantando pueden tener su primera inyección** después de 6 semanas postnatales (**post parto**).

Segunda y siguientes inyecciones

Si han transcurrido mas de 14 semanas desde la última inyección SC, se debería descartar un embarazo antes de administrar la siguiente inyección SC.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**



Cambio desde otros métodos de anticoncepción

Cuando se hace el cambio desde otros métodos anticonceptivos, MPA (IM o SC) se deberá dar de manera que asegure una cobertura anticonceptiva continua basada en el mecanismo de acción de ambos métodos, (p.ej., las pacientes que cambien de anticonceptivos orales deben recibir su primera inyección de MPA entre los 7 días siguientes a la toma de su última píldora activa).

Ginecología

El uso de terapia combinada de estrógeno/progesterona en mujeres posmenopáusicas, se debe limitar a la mínima dosis efectiva y la duración más corta posible, que sea consistente con las metas del tratamiento y los riesgos individuales para cada mujer y deben ser evaluados periódicamente. (ver Sección 4.4. **Advertencias y precauciones especiales para el uso.**)

Se recomiendan revisiones periódicas de una frecuencia y naturaleza adaptada a cada mujer. (ver sección 4.4. **Advertencias y precauciones especiales para el uso.**)

A menos que haya un diagnóstico previo de endometriosis, no es recomendable añadir un progestágeno en una mujer que no tiene un útero intacto.

Endometriosis

MPA inyectable vía subcutánea 104 mg cada 3 meses por al menos 6 meses.

Insuficiencia hepática

No se han realizados estudios clínicos para evaluar el efecto de la enfermedad hepática en la farmacocinética del MPA. Sin embargo, el MPA se elimina casi exclusivamente por el metabolismo hepático y las hormonas esteroideas se pueden metabolizar deficientemente en pacientes con insuficiencia hepática grave, (véase la Sección 4.3 - **Contraindicaciones**).

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios clínicos para evaluar el efecto de la enfermedad renal en la farmacocinética del MPA. Sin embargo, dado que el MPA se elimina casi exclusivamente por metabolismo hepático, no se debiera necesitar ajustes de la dosificación en mujeres que tienen insuficiencia renal.

4.3 Contraindicaciones:

El MPA está contraindicado en pacientes con las siguientes condiciones:

- Embarazo conocido o sospechado
- Hemorragia vaginal no-dagnosticada
- Disfunción hepática severa
- Hipersensibilidad conocida al MPA o a cualquier componente del medicamento
- **Tromboflebitis activa o historia de desordenes tromboembólicos**

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL



Contraindicación (es) adicional (es) para uso específico

Anticoncepción/Ginecología: Cáncer de mama conocido o sospechado

4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso:

Generales

- Toda hemorragia vaginal inesperada durante el tratamiento con MPA debe ser investigada.
- El MPA puede causar algún grado de retención de líquidos, por lo tanto, se debe prestar especial atención cuando se trate a algún paciente con una condición médica preexistente que se pueda ver afectada adversamente por la retención de líquidos.
- Los pacientes con una historia de tratamiento por depresión clínica, deben ser monitoreados cuidadosamente mientras reciban tratamiento con MPA.
- Algunos pacientes que reciben MPA, pueden presentar una tolerancia disminuida a la glucosa. Las pacientes diabéticas deben ser observadas cuidadosamente, mientras estén recibiendo dicho tratamiento.
- El patólogo (laboratorio) debe ser informado si la paciente usa el MPA, si se le remite tejido endometrial o endocervical para un examen.
- El médico/laboratorio debe ser informado de que el uso de MPA puede disminuir los niveles de los siguientes biomarcadores endocrinos:
 - a. Esteroides plasmáticos/urinarios (por ej., cortisol, estrógeno, pregnanediol, progesterona, testosterona)
 - b. Gonadotropinas plasmáticas/urinarias (por ej., LH y FSH)
 - c. Globulina fijadora de hormonas sexuales
- El medicamento no debe ser readministrado, pendiente de evaluación, si ocurre pérdida súbita, parcial o total, de la visión o si se presenta súbitamente un inicio de proptosis, diplopía o migraña. Si la evaluación revelase papiledema o lesiones vasculares en la retina, no se debe readministrar el medicamento.
- MPA no ha sido asociado causalmente con la inducción de trastornos trombóticos o tromboembólicos, sin embargo, no se recomienda el uso de MPA en pacientes con antecedentes de tromboembolismo venoso (TEV). Se recomienda suspender el uso de MPA en pacientes que presentan TEV mientras están en terapia con MPA.
- El uso de Medroxiprogesterona acetato suspensión inyectable en adolescentes debe restringirse sólo a casos en que otras terapias son inadecuadas o no son efectivas.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL



Advertencias y Precauciones Adicionales para Uso o Formulación Específicos
Anticoncepción/Endometriosis. - Formulaciones Inyectables:

Pérdida de Densidad Mineral Ósea

El uso de MPA en inyección disminuye los niveles séricos de estrógeno en mujeres premenopáusicas y está asociado con pérdida significativa de DMO, debido a que el metabolismo óseo se ajusta a un nivel de estrógeno inferior. Esta pérdida de DMO es particularmente inquietante durante la adolescencia y la edad adulta temprana, un período crítico del acrecentamiento óseo. La pérdida de masa ósea es mayor, a medida que aumenta la duración del uso y podría no ser completamente reversible. Se desconoce si el uso de inyecciones de MPA en mujeres jóvenes, reduciría el peak de masa ósea e incrementaría el riesgo de fracturas por osteoporosis en etapas posteriores de la vida. Tanto en mujeres adultas como en mujeres adolescentes, la disminución de DMO durante el tratamiento parece ser sustancialmente reversible después de suspender la inyección de MPA y la producción de los estrógenos ováricos aumenta (**véase Sección 5.1 – Propiedades Farmacodinámicas, Estudios Clínicos; Estudios de Densidad Mineral Ósea**).

Un estudio retrospectivo de cohorte realizado para evaluar el efecto del MPA inyectable sobre la incidencia de fractura ósea incluyó 312.395 usuarias de anticonceptivos en el Reino Unido. Las tasas de incidencia de fractura se compararon entre usuarias de DMPA y usuarias de anticonceptivos que no habían reportado el uso de DMPA. El cociente de la tasa de incidencia (IRR) para cualquier fractura durante el periodo de seguimiento (Promedio=5,5 años) fue 1,41 (95% C.I. 1,35 – 1,47); se realizaron las comparaciones entre los datos sub-cohorte y los datos antes y después del primer tratamiento anticonceptivo reportado (N=166.367), para el periodo de seguimiento y también para el periodo de 6 meses previo al primer tratamiento anticonceptivo informado. Al comparar las usuarias de DMPA con las no usuarias, se encontró que el cociente de la tasa de incidencia (IRR) ‘antes del tratamiento’ (IRR 1,28; 95% C.I. 1,07 – 1,53) fue comparable al IRR ‘después del tratamiento’ (IRR 1,37; 95% CI 1,29 - 1,45). Los resultados totales respaldan la conclusión de que la incidencia más alta de fracturas observada entre las usuarias de DMPA en este estudio fue principalmente el resultado de otros factores diferentes a la exposición al DMPA.

El MPA inyectable sólo se debe usar a largo-plazo (ej., por más de 2 años), como un método de control de la natalidad o tratamiento endometrial si otros métodos de control de la natalidad o tratamientos endometriales son inadecuados. Cuando una mujer necesite seguir usando el MPA inyectable a largo-plazo, se debe evaluar la DMO. En mujeres adolescentes se deben tomar en cuenta la edad y la madurez esquelética de la paciente en la interpretación de las evaluaciones de la DMO.

En mujeres con factores de riesgo para osteoporosis, se deberán considerar otros métodos de control de la natalidad o de tratamiento endometrial en el análisis riesgo/beneficio para el uso de MPA inyectable, tales como:

- Uso crónico de alcohol y/o tabaco

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL



- Uso crónico de medicamentos que pueden reducir la masa ósea, por ejemplo, anticonvulsivos o corticosteroides.
- Bajo índice de masa corporal o desorden alimenticio, por ejemplo, anorexia nerviosa o bulimia.
- Enfermedad del metabolismo óseo
- Antecedentes familiares significativos de osteoporosis

Se recomienda que todas las pacientes mantengan una ingesta adecuada de calcio y Vitamina D.

Anticoncepción

- La mayoría de las mujeres que usan el MPA suspensión inyectable, experimentan una interrupción de sus patrones de sangrado menstrual (por ej., sangrado/manchado irregular o impredecible, que rara vez es un sangrado fuerte o continuo). A medida que las mujeres siguen usando el MPA suspensión inyectable, experimentan menos sangrados irregulares y más experiencias de amenorrea.
- La vigilancia de casos-controles a largo-plazo de usuarias del MPA suspensión inyectable, evidenció poco o ningún aumento del riesgo de cáncer de mama y ningún aumento en el riesgo de cáncer ovárico, hepático o cervical y un efecto prolongado y protector en la reducción del riesgo del cáncer endometrial.
- Se evidenció una tendencia a la ganancia de peso de las mujeres, mientras estuvieron en tratamiento con el MPA.
- Si se desarrolla ictericia, se debe considerar no-readministrar el medicamento.
- Las pacientes deben ser advertidas que el MPA suspensión inyectable no las protege contra la infección por el VIH (SIDA) u otras enfermedades transmitidas sexualmente.

Cáncer de mama

Ver abajo

Ginecología

Tratamiento de los síntomas vasomotores menopáusicos / Oposición de los efectos endometriales de los estrógenos en mujeres menopáusicas que son tratadas con estrógenos (Terapia Hormonal) – Todas las formulaciones:

En el estudio Women's Health Initiative (WHI) no fueron estudiadas otras dosis de estrógenos conjugados orales con acetato de medroxiprogesterona, ni otras combinaciones y formas de dosificación de terapia hormonal (TH) (véase Sección 5.1 – **Propiedades Farmacodinámicas, Estudios Clínicos, Estudio Women's Health Initiative**) y, en ausencia de datos comparables, se debería asumir que esos riesgos serían similares.

Cáncer de mama

Se ha reportado que el uso de la combinación oral de estrógeno/progesterona por mujeres posmenopáusicas, aumenta el riesgo del cáncer de mama. Los resultados de un estudio aleatorizado, controlado con placebo, el estudio WHI, y estudios epidemiológicos (véase Sección 5.1, **Propiedades farmacodinámicas, Estudios Clínicos**), han reportado un

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL



riesgo aumentado de cáncer de mama en las mujeres que toman las combinaciones de estrógeno/progesterona como TH durante varios años. En el estudio WHI de estrógenos equinos conjugados (CEE) más acetato de medroxiprogesterona (MPA), y en estudios observacionales, el exceso de riesgo aumentó con la duración del uso (véase **Sección 4.2 Posología y método de Administración**). También se ha reportado que el uso de estrógeno más progestina, resulta en un aumento de mamografías anormales, lo cual requiere investigación adicional.

En varios estudios epidemiológicos no se encontró un aumento general del riesgo de cáncer de mama entre las usuarias de progestágenos inyectables de depósito en comparación con las no-usuarias. Sin embargo, se encontró un aumento del riesgo relativo (p.ej. 2,0 en un estudio) entre las mujeres que actualmente usaban progestágenos inyectables de depósito o los habían usado sólo unos pocos años antes. No es posible inferir de estos datos si este aumento de la tasa de diagnóstico de cáncer de mama entre usuarias actuales se debe a un aumento de la vigilancia entre las usuarias actuales, los efectos biológicos de los progestágenos inyectables o una combinación de razones.

Trastornos Cardiovasculares

Los estrógenos, con o sin progestágenos, no se deben usar para la prevención de enfermedades cardiovasculares. Varios estudios prospectivos aleatorizados, sobre los efectos a largo-plazo (véase **Sección 4.2 Posología y método de administración**) de un régimen combinado estrógeno/progesterona en mujeres posmenopáusicas, reportaron un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares, tales como infarto del miocardio, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular (ACV) y tromboembolismo venoso (TEV).

- Enfermedad Coronaria

No existe evidencia de estudios controlados aleatorizados, de beneficio cardiovascular por el uso continuo combinado de estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona (MPA). Dos estudios clínicos grandes [WHI CEE/MPA y Estudio Reemplazo Estrógeno/Progestina y el Corazón (HERS) (véase **Sección 5.1, Propiedades farmacodinámicas, Estudios Clínicos**)], evidenciaron un riesgo de morbilidad cardiovascular posiblemente aumentado durante el primer año de uso, sin ningún beneficio en términos generales.

En el estudio WHI CEE/MPA, se observó un riesgo aumentado de eventos de enfermedad cardíaca coronaria (CHD) (definidos como infartos del miocardio no-fatales y muerte por CHD) en las mujeres que recibían CEE/MPA, en comparación con las mujeres que recibían placebo (37 vs. 30 por 10.000 personas-años). El aumento del riesgo de tromboembolismo venoso (VTE) se observó durante el primer año y persistió durante todo el período de observación (véase **Sección 4.2 Posología y método de administración**).

- Accidente Cerebrovascular (ACV)

En el estudio del WHI CEE/MPA, se observó un riesgo aumentado de accidentes cerebrovasculares en las mujeres que recibían CEE/MPA, en comparación con las mujeres que recibían placebo (29 vs. 21 por 10.000 personas-años). El aumento del riesgo se observó durante el primer año y persistió durante todo el período de observación (véase **Sección 4.2 Posología y método de administración**).

- Tromboembolismo venoso/ Embolia pulmonar

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL



La TH está asociada con un riesgo relativo alto de desarrollar tromboembolismo venoso (VTE), es decir, una trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. En el estudio WHI CEE/MPA, se observó una frecuencia 2 veces mayor de VTE, incluyendo trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, en las mujeres que recibían CEE/MPA, en comparación con las mujeres que recibían placebo. El aumento del riesgo se observó durante el primer año y persistió durante todo el período de observación (véase Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso).

Demencia

El estudio Compilación de Iniciativas por la Salud de la Mujer (Women's Health Initiative Memory Study, WHIMS) (véase Sección 5.1, **Propiedades Farmacodinámicas, Estudios Clínicos**), un estudio complementario del WHI CEE/MPA, informó un aumento del riesgo de desarrollo probable de demencia en mujeres postmenopáusicas de 65 años o más. Además, la terapia con CEE/MPA no impidió el deterioro cognitivo leve (DCL) en estas mujeres. No se recomienda el uso de terapia hormonal (TH) para prevenir la demencia o DCL en mujeres de 65 años o más.

Cáncer Ovárico

El uso actual de estrógenos solos o estrógenos con progestágenos en mujeres posmenopáusicas durante 5 o más años ha sido asociado con un aumento del riesgo de cáncer ovárico en algunos estudios epidemiológicos. Las usuarias previas de estrógenos solos o estrógenos con progestágenos no tuvieron un mayor riesgo de cáncer de ovario. Otros estudios no mostraron una asociación significativa. El estudio WHI CEE/MPA informó que los estrógenos con progestágenos aumentaron el riesgo de cáncer de ovario, pero este riesgo no fue estadísticamente significativo. En un estudio, las mujeres que usaron TRH tuvieron un aumento del riesgo de cáncer de ovario de desenlace fatal.

Recomendación de Antecedentes y Examen Físico

Antes de iniciar cualquier terapia hormonal, se debe tomar una historia médica y familiar completa. Los exámenes físicos pre-tratamiento y periódicos, deben incluir una especial referencia a la presión sanguínea, mamas, abdomen y órganos pélvicos, incluyendo una citología cervical.

Ginecología-Formulaciones Inyectables

- Una anovulación prolongada, con amenorrea y/o patrones menstruales erráticos, puede seguir a la administración de inyecciones de dosis única o múltiples del MPA.

Oncología

- El MPA puede producir síntomas cushingoides.
- Algunos pacientes recibiendo MPA, pueden presentar una función adrenal suprimida. El MPA puede disminuir los niveles sanguíneos de la ACTH y la hidrocortisona.
- El médico/laboratorio, deben ser informados de que, además de los biomarcadores endocrinos mencionados en Advertencias y Precauciones Especiales para el Uso (sección 4.4), el uso de MPA en las indicaciones oncológicas puede causar también

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL 8**



insuficiencia adrenal parcial (disminución de la respuesta del eje pituitario-adrenal), durante el examen con metirapona. Por lo tanto, la capacidad de la corteza adrenal para responder a la ACTH, se debe demostrar antes de administrar la metirapona.

Oncología–Formulaciones Inyectables

- Una anovulación prolongada, con amenorrea y/o patrones menstruales erráticos, puede seguir a la administración de inyecciones de dosis única o múltiples del MPA.

Formulaciones orales y formulaciones parenterales de dosis alta (por ej., uso oncológico en mujeres premenopáusicas)

Disminución en la Densidad Mineral Ósea

No existen estudios de los efectos sobre la densidad mineral ósea (DMO), del MPA administrado oralmente o del MPA administrado parenteralmente en dosis altas (por ej., para uso oncológico). Una evaluación de la DMO puede ser apropiada en algunos pacientes que usan MPA a largo plazo (véase arriba– **Pérdida de Densidad Mineral Ósea**).

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

La aminoglutetimida, administrada conjuntamente con dosis altas de MPA, puede deprimir significativamente las concentraciones séricas de acetato de medroxiprogesterona. Las usuarias de dosis altas de MPA oral, deben ser advertidas de la posibilidad de una eficacia disminuida con el uso de la aminoglutetimida.

4.6. Embarazo y lactancia:

Embarazo

MPA está contraindicado en mujeres embarazadas.

Algunos reportes indican bajo determinadas circunstancias, una asociación entre la exposición intrauterina a medicamentos progestacionales en el primer trimestre del embarazo y anomalías genitales en el feto.

Los infantes de embarazos no-intencionales, que se producen 1 a 2 meses después de la inyección del MPA suspensión inyectable, podrían tener un mayor riesgo de presentar un peso bajo al nacer, lo que a su vez se asocia con un mayor riesgo de muerte neonatal. El riesgo atribuible es bajo, ya que no son comunes los embarazos durante el tratamiento con el MPA. No existe información definitiva para las otras formulaciones del MPA. (véase **Sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas, Formulaciones intramusculares: Distribución**).

Si la paciente queda embarazada mientras esté usando este fármaco, se le debe informar del peligro potencial para el feto.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**



Lactancia

MPA y sus metabolitos son excretados en la leche materna. No existe evidencia que sugiera que esto presenta algún peligro para el niño que se amamanta (veáse Sección 5.2, **Propiedades farmacocinéticas, Formulaciones intramusculares: Distribución**)

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinarias:

Los efectos de Medroxiprogesterona acetato sobre la habilidad para manejar y usar maquinaria no han sido sistemáticamente evaluados.

4.8 Efectos indeseables:

ANTICONCEPCIÓN - Formulación Subcutánea (SC)

<u>MedDRA SOC</u>	<u>EVENTO</u>
Infecciones e infestaciones	Vaginitis
Trastornos metabólicos y nutricionales	Disminución del apetito, apetito aumentado, retención de fluidos, variaciones de peso.
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad, insomnio, anorgasmia, depresión, perturbación emocional, libido disminuida, trastornos del estado de ánimo.
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareo, migraña.
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo.
Trastornos vasculares	Bochornos, hipertensión, venas varicosas.
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, distensión abdominal, náusea.
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Hirsutismo, acné, cloasma, dermatitis, equimosis, rash, alopecia.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda, calambres musculares, dolor en las extremidades.
Trastornos del sistema reproductivo y las mamas	Amenorrea, sensibilidad en las mamas, sangrado intermenstrual, menometrorragia, menorragia, flujo vaginal, sequedad vulvovaginal, dismenorrea, cambio en tamaño de las mamas, dispareunia, ovario quístico, dolor pélvico, síndrome premenstrual.
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Fatiga, reacciones en el sitio de inyección, irritabilidad.
Investigaciones	Enzimas hepáticas anormales, frotis cervical anormal.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL 10**



GINECOLOGÍA	
MedDRA SOC	EVENTO
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad (p.ej. anafilaxia y reacciones anafilactoides, angioedema)
Trastornos endocrinos	Anovulación prolongada
Trastornos metabólicos y nutricionales	Edema/Retención de líquidos, variación del peso
Trastornos psiquiátricos	Depresión, insomnio, nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, cefalea, somnolencia
Trastornos vasculares	Trastornos tromboembólicos
Trastornos gastrointestinales	Nausea
Trastornos hepatobiliares	Ictericia colestásica/ictericia
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Acné, alopecia, hirsutismo, prurito, erupción, urticaria
Trastornos del sistema reproductivo y las mamas	Hemorragia uterina anormal (irregular, aumento, disminución), amenorrea, erosiones cervicales, galactorrea, mastodinia.
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Fatiga, reacciones en el sitio de inyección, pirexia, sensibilidad
Investigaciones	Tolerancia a la glucosa disminuida, alteración de las secreciones cervicales.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas:

El acetato de medroxiprogesterona (acetato de 17a-hidroxi-6a-metilprogesterona), es un derivado de la progesterona.

Mecanismo de Acción

El MPA es un progestágeno sintético (estructuralmente relacionado con la progesterona endógena hormonal) del que se ha demostrado que ejerce varias acciones farmacológicas sobre el sistema endocrino:

- Inhibición de las gonadotropinas pituitarias (FSH y LH);
- Disminución de los niveles sanguíneos de ACTH e hidrocortisona;
- Disminución de la testosterona circulante;

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**



- Disminución de los niveles de estrógenos circulantes (como un resultado de ambas, la inhibición de la FSH y la inducción enzimática de la reductasa hepática, resultando finalmente en una depuración aumentada de la testosterona y la disminución consecuente de la conversión de andrógenos a estrógenos).

Todas estas acciones se traducen en varios efectos farmacológicos, como los descritos a continuación.

Anticoncepción

Cuando se administra MPA por vía parenteral a la dosis recomendada en mujeres, inhibe la secreción de las gonadotropinas la cual, a su vez, impide la maduración folicular y la ovulación y da lugar a un adelgazamiento endometrial.

Ginecología

El acetato de medroxiprogesterona (MPA), administrado por vía oral o parenteral en las dosis recomendadas a mujeres con estrógenos endógenos adecuados, transforma el endometrio proliferativo en secretor. Se han observado efectos androgénicos y anabolizantes, pero el medicamento en apariencia está desprovisto de actividad estrogénica significativa. Aunque el MPA administrado por vía parenteral inhibe la producción de gonadotropinas, lo cual a su vez impide la maduración folicular y la ovulación, los datos disponibles indican que esto no ocurre cuando la dosificación oral usualmente recomendada es administrada como una dosis única diaria.

Estudios Clínicos

Estudios sobre Densidad Mineral Ósea

Cambios en la DMO en Mujeres Adultas

En un estudio clínico controlado de mujeres adultas usando MPA inyectable (150mg IM) hasta por 5 años para anticoncepción, se evidenció una disminución promedio de la DMO en la columna vertebral y la cadera de 5-6%, en comparación con ningún cambio significativo en la DMO en el grupo control. La caída de la DMO fue más pronunciada durante los primeros dos años de uso, con descensos menores en los años subsiguientes. Se observaron cambios promedios de la DMO en la columna lumbar de -2,86%, -4,11%, -4,89%, -4,93% and -5,38% después de 1, 2, 3, 4 y 5 años, respectivamente. Las disminuciones promedios en la DMO de la cadera total y el cuello femoral, fueron similares.

Después de suspender el uso de MPA inyectable (150 mg IM), se produjo una recuperación progresiva de la DMO, hacia los valores de referencia a valores basales, durante el período de 2 años post-tratamiento. Después de 2 años sin tratamiento, el déficit de DMO había bajado a aproximadamente 2,1% en la columna y la cadera. Una duración más prolongada del tratamiento, se vio asociada con una recuperación más lenta de la DMO. (véase Sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales para el uso – Advertencias y Precauciones Adicionales para Uso o Formulación Específicos, *Anticoncepción / Endometriosis – Formulaciones Inyectables, Pérdida de Densidad Mineral Ósea*).

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL



Cambios en la DMO en Mujeres Adolescentes (12-18 años)

Un estudio clínico abierto no aleatorizado de MPA inyectable (150mg IM cada 3 meses hasta por 240 semanas [4,6 años]), en mujeres adolescentes (12-18 años) para anticoncepción, también evidenció una disminución significativa de la DMO basal. Entre las pacientes que recibieron ≥ 4 inyecciones en un periodo de 60 semanas, la disminución promedio de la DMO en columna lumbar, fue de -2,1% después de 240 semanas; las disminuciones promedios de cadera total y de cuello femoral fueron -6,4% y -5,4%, respectivamente. El seguimiento posterior al tratamiento mostró que la DMO de columna lumbar se recuperó hasta niveles iniciales de referencia aproximadamente 1 año después de suspender el tratamiento y que la DMO de cadera se recuperó hasta niveles iniciales de referencia aproximadamente 3 años después de suspender el tratamiento. En contraste, los sujetos no tratados muestran a las 240 semanas incrementos de la DMO promedio de 5,1%, 1,1% y 1,5% para columna lumbar, cadera total y cuello femoral, respectivamente (**véase Sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales para el uso - Advertencias y Precauciones Adicionales para Uso o Formulación Específicos, Anticoncepción / Endometriosis – Formulaciones inyectables, Pérdida de Densidad Mineral Ósea**).

Estudio Women's Health Initiative

En el estudio WHI CEE (0,625mg)/MPA (2,5mg) se enrolaron 16.608 mujeres posmenopáusicas con edades entre 50-79 años con útero intacto en condiciones iniciales, para evaluar los riesgos y beneficios de la terapia combinada comparada con placebo en la prevención de ciertas enfermedades crónicas. El punto final primario fue la incidencia de enfermedad cardíaca coronaria (CHD) (infarto de miocardio no fatal y muerte por enfermedad cardíaca coronaria), con cáncer de mama invasivo como resultado adverso primario estudiado. El estudio se detuvo prematuramente después de un promedio de seguimiento de 5,2 años (la duración programada era de 8,5 años) debido a que, según la regla predefinida para detener el estudio, el aumento del riesgo de cáncer de mama y eventos cardiovasculares superó a los beneficios especificados incluidos en el "índice global." (**véase Sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales para el uso, Cáncer de Mama**).

Con la terapia combinada CEE/MPA se reportaron disminuciones significativas de las fracturas osteoporóticas (23%) y totales (24%).

Million Women Study (MWS)

El MWS fue un estudio prospectivo de cohorte en el que se enrolaron 1.084.110 mujeres del Reino Unido con edades entre 50-64 años, de las cuales 828.923 tenían definido el tiempo desde la menopausia, fueron incluidas en los principales análisis de riesgo de cáncer de mama en relación con la TH. En general, 50% de la población en estudio había usado TH en algún momento. La mayoría de las usuarias actuales de TH en condiciones basales, reportaron el uso de preparaciones que contenían sólo estrógenos (41%) o combinaciones estrógeno/progestágeno (50%). La duración promedio del seguimiento fue de 2,6 años para los análisis de incidencia del cáncer y de 4,1 años para los análisis de mortalidad. (**véase Sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales para el uso, Cáncer de Mama**).

Estudios Reemplazo de estrógenos/progesterona y el Corazón (HERS)

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL



Los estudios HERS y HERS II fueron aleatorizados, prospectivos de prevención secundaria sobre los efectos a largo plazo del régimen oral combinado continuo CEE/MPA (0,625 mg CEE más 2,5 mg MPA) en mujeres postmenopáusicas con enfermedad coronaria. (véase **Sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales para el uso, Trastornos cardiovasculares**). Se enrolaron en el estudio 2.763 mujeres postmenopáusicas con una edad promedio de 66,7 años y con el útero intacto. La duración promedio del seguimiento fue de 4,1 años para el HERS y 2,7 años adicionales (para un total de 6,8 años) para el HERS II. (véase **Sección 4.4 - Advertencias y precauciones especiales para el uso, Trastornos cardiovasculares.**)

Estudio Women's Health Initiative Memory

En el estudio WHIMS, un estudio derivado del WHI, se reclutaron 4.532 mujeres postmenopáusicas predominantemente sanas con edades de 65 a 79 años para evaluar los efectos de CEE/MPA (0,625 mg CEE más 2,5 mg MPA) o CEE solo (0,625 mg) sobre la incidencia de probable demencia comparada con placebo. La duración promedio del seguimiento fue de 4,05 años para el CEE/MPA. (véase **Sección 4.4 – Advertencias y precauciones especiales para el uso, Demencia.**)

5.2 Propiedades farmacocinéticas:

Formulaciones Subcutáneas

Absorción

La absorción de MPA desde el sitio de la inyección subcutánea para alcanzar niveles terapéuticos es relativamente rápida. La $T_{\text{máx}}$ promedio es alcanzada aproximadamente una semana después de la inyección. El peak de la concentración ($C_{\text{máx}}$) de MPA generalmente varía desde 0,5 a 3,0 ng/mL con una $C_{\text{máx}}$ promedio de 1,5 ng/mL después de una inyección SC única.

Efectos en el Sitio de Inyección

MPA subcutáneo fue administrado en el muslo anterior o en el abdomen para evaluar los efectos en el perfil concentración-tiempo de MPA. Las concentraciones mínimas de MPA ($C_{\text{mín}}$; Día 91) fueron similares para los dos sitios de inyección, esto sugiere que el sitio de la inyección no afecta negativamente la eficacia del anticonceptivo.

Distribución

La unión de MPA a proteínas plasmáticas es 86% promedio. La unión del MPA ocurre principalmente en la albúmina sérica; No ocurre la unión de MPA con SHBG.

Metabolismo

MPA es extensamente metabolizado en el hígado.

Eliminación

Las concentraciones residuales al final del intervalo de dosificación (3 meses) de MPA subcutáneo son generalmente por debajo de 0,5 ng/mL, coherente con su vida-media terminal aparente de 40 días después de la administración SC. La mayoría de los metabolitos

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL



del MPA son excretados en la orina como glucorónidos conjugados con sólo pequeñas cantidades excretadas como sulfatos.

Poblaciones Especiales

Raza

No hubo diferencias aparentes en la farmacocinética y/o dinámica del MPA después de la administración SC entre los antecedentes estudiados de mujeres de todas las etnias. La farmacocinética/dinámica de MPA ha sido evaluada en mujeres asiáticas en un estudio por separado.

Efectos en el Peso Corporal

No es necesario un ajuste de dosis de MPA subcutáneo basado en el peso corporal. El efecto del peso corporal en la farmacocinética del MPA fue evaluado en un subconjunto de mujeres (n=42, Índice de Masa Corporal (IMC) desde 18,2 a 46,0 kg/m²).

Los valores de AUC₀₋₉₁ para el MPA fueron 68,5 – 74,8 y 61,8 ng-día/mL en mujeres con IMC de categorías ≤ 25 kg/m², >25 a <30 kg/m², y >30 kg/m², respectivamente. El promedio de la C_{máx} de MPA fue 1,65 ng/mL en mujeres con IMC ≤ 25 kg/m², 1,76 ng/mL en mujeres con IMC >25 a ≤ 30 kg/m², y 1,40 ng/mL en mujeres con IMC >30 kg/m², respectivamente. El intervalo de MPA fue comparable para los 3 grupos de IMC a través de la C_{mín} y la vida media.

5.3 Datos de seguridad preclínica:

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad Se ha demostrado que la administración intramuscular a largo plazo de acetato de medroxiprogesterona (MPA) produce tumores mamarios en perros beagle. No hubo evidencia de efecto carcinogénico asociado con la administración oral de MPA a ratas y ratones. El acetato de medroxiprogesterona no fue mutagénico en una batería de pruebas de genotoxicidad *in vitro* o *in vivo*. El acetato de medroxiprogesterona en dosis altas es un medicamento antifertilidad y es de esperar que las dosis altas afecten la fertilidad hasta la cesación del tratamiento.

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de Excipientes:

Polietilenglicol 3350, Cloruro de sodio, Povidona K17 PF, Polisorbato 80, Metilparabeno, Metionina, Fosfato de sodio monobásico, Fosfato de sodio dibásico, Propilparabeno, Hidróxido de sodio o Ácido clorhídrico.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL



6.2 Incompatibilidades:

Las formas inyectables no deberían ser mezcladas con algún otro agente.

6.3 Período de Duración:

~~24 meses~~ 36 meses.

6.4 Precauciones Especiales para Almacenaje:

Almacenar a temperatura no mayor a ~~30~~25°C.

6.5 Naturaleza y Contenido del Envase:

Jeringa Pre-llenada de Vidrio Tipo I, Tapón de Goma, Sello de Aluminio con Tapa Plástica flip-off.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL



SAYANA[®]
Suspensión inyectable 104 mg/0,65 mL
MEDROXIPROGESTERONA ACETATO

La siguiente información está destinada sólo a los profesionales médicos o de la salud:

INSTRUCCIONES PARA LA ADMINISTRACIÓN: PREPARAR Y ADMINISTRAR UNA INYECCIÓN SUBCUTÁNEA DE SAYANA[®]

Introducción

SAYANA[®] debe ser administrado por una persona (tal como un médico, enfermera o profesional de la salud) entrenado en la administración de inyecciones subcutáneas.

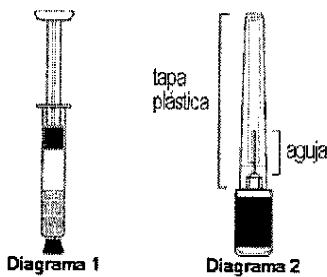
Las siguientes instrucciones explican cómo preparar e inyectar el producto SAYANA[®]. Las instrucciones se deben leer cuidadosamente, siguiéndolas pasos a paso.

La inyección no debe mezclarse con otro medicamento.

Instrucciones para la Administración de SAYANA[®] para Uso Subcutáneo

Preparación

Asegúrese que el medicamento se encuentre a temperatura ambiente. Está seguro de contar con los siguientes componentes (Diagramas 1 y 2).

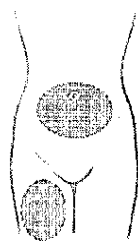


Al igual que con otros medicamentos de uso parenteral, SAYANA[®] debe inspeccionarse visualmente en busca de material particulado y coloración antes de su administración.

Paso 1: Elección y preparación del área de inyección.

Elija el área de inyección. Evite las áreas con huesos y el ombligo. Véanse las áreas sombreadas (Diagrama 3).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**



Parte superior del muslo y abdomen

Diagrama 3

Use una toallita con alcohol para limpiar la piel en el área de inyección que ha escogido. Permita que la piel se seque.

Paso 2: Preparación de la jeringa

Gire con suavidad la tapa protectora de la aguja para romper el sello (Diagrama 4).

Dejar a un lado

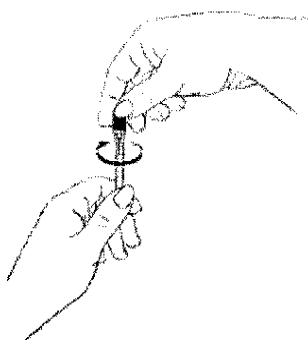


Diagrama 4

Mientras sostiene con firmeza la jeringa por el cuerpo apuntando hacia arriba, agítela con energía por al menos 1 minuto para mezclar completamente el medicamento (Diagrama 5).

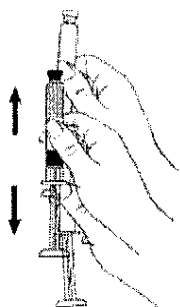


Diagrama 5

Sujete firmemente el cuerpo de la jeringa, retire la tapa protectora de la punta de la jeringa y coloque la aguja empujándola sobre la punta del cuerpo de la jeringa (Diagrama 6).

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

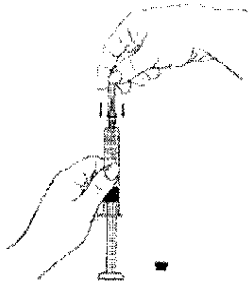


Diagrama 6

Mientras mantiene sujeto con firmeza el cuerpo de la jeringa, retire la cubierta plástica transparente que protege la aguja, asegúrese que la aguja se encuentra firmemente unida a la jeringa (Diagrama 7).

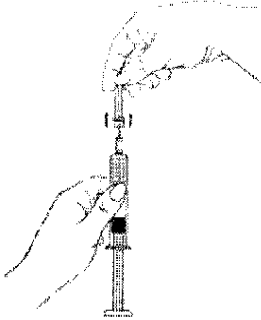


Diagrama 7

Mientras sostiene la jeringa con la aguja apuntando hacia arriba, empuje suavemente el émbolo hasta que el medicamento alcance la parte superior de la jeringa (Diagrama 8).

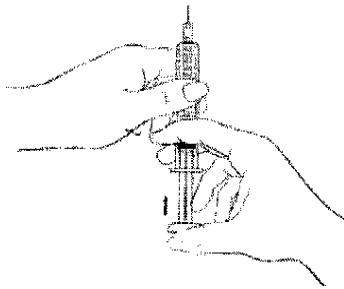


Diagrama 8

Paso 3: Inyectar la dosis.

Con suavidad tomar y apretar un área grande de piel en el área de inyección escogida entre el pulgar y el índice (Diagrama 9) empujándolo hacia fuera del cuerpo.

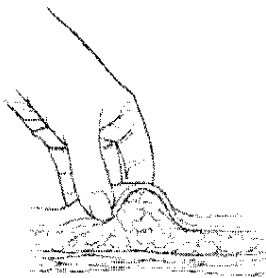


Diagrama 9

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL



Introduzca el aguja en un ángulo de 45 grados de manera que la mayor parte de la aguja esté en el tejido graso. El centro plástico de la aguja debe encontrarse cerca o casi tocando la piel (Diagrama 10)

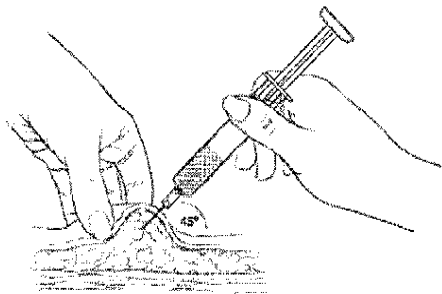


Diagrama 10

Injectar el medicamento lentamente hasta vaciar la jeringa (Diagrama 11). Esto debiera tomar unos 5 a 7 segundos.

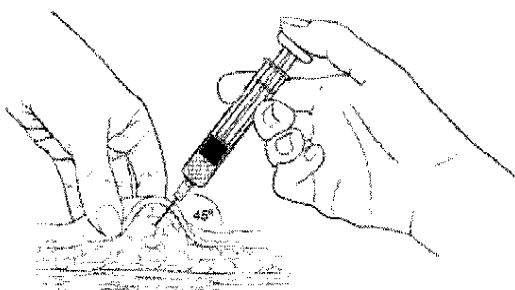


Diagrama 11

Una vez inyectada la dosis completa, retirar con suavidad la aguja fuera de la piel. Utilizar una toallita de algodón limpio para presionar ligeramente el área de inyección durante algunos segundos.

NO frotar el área.

Luego de la administración de cada dosis, la jeringa utilizada debe eliminarse de manera segura y adecuada.

ELIMINACIÓN DE LOS SUMINISTROS

La jeringa y la aguja **NUNCA** deben volverse a utilizar.

Cualquier producto no utilizado debe ser eliminado de manera segura después del procedimiento, de acuerdo con la norma local para la eliminación de elementos cortopunzantes.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**